

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.2.9>

Комбинированные препараты в современной кардиологии: анализ ассортимента и результатов стрессовых испытаний стабильности

А.О. Михнюк¹, Н.С. Голяк²

¹Унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №2. – С. 9-21.

Combination drugs in modern cardiology: analysis of the range and results of stress stability tests

A.O. Mikhniuk¹, N.S. Golyak²

¹Center for Examinations and Tests in Healthcare Service, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(2):9-21.

Резюме.

В статье проведён анализ ассортимента комбинированных лекарственных препаратов, применяемых в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированных в Республике Беларусь. На основе литературных данных рассмотрены особенности деградации активных фармацевтических субстанций (АФС) в составе наиболее распространённых комбинаций (гидрохлоротиазид, кандесартан, телмисартан, валсартан, лозартан, амлодипин, периндоприл и др.). Установлено, что стабильность препаратов зависит от условий хранения и характера стрессового воздействия: кислотного, щелочного, окислительного гидролиза, термического и фотолитического факторов. Выявлены типичные продукты распада и различия в устойчивости компонентов, определяющие качество и срок годности лекарственных препаратов. Рассмотрены факторы, влияющие на образование примесей, включая технологические особенности синтеза, взаимодействия между действующими веществами и вспомогательными компонентами. Подчёркнута важность контроля качества на всех этапах производства и хранения, а также необходимость идентификации и квалификации родственных и деградационных примесей. Полученные результаты имеют прикладное значение для разработки более устойчивых и безопасных комбинированных лекарственных форм, что способствует повышению эффективности и безопасности кардиологической терапии.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные препараты, сердечно-сосудистые заболевания, анализ ассортимента, стабильность, деградация, гидрохлоротиазид.

Abstract.

The article analyzes a range of combination drugs used in the treatment of cardiovascular diseases, registered in the Republic of Belarus. Based on the literature data, the degradation characteristics of the active pharmaceutical substances in the most common combinations (hydrochlorothiazide, candesartan, telmisartan, valsartan, losartan, amlodipine, perindopril, etc.) are considered. The drug stability has been established to depend on storage conditions and the nature of stress exposure: acid, alkaline, oxidative hydrolysis, thermal and photolytic factors. Typical degradation products and differences in the stability of components, determining the quality and shelf life of drugs, are identified. Factors influencing the formation of impurities are considered, including technological features of synthesis and interactions between the active ingredients and excipients. The importance of quality control at all stages of production and storage, as well as the need to identify and qualify related and degradable impurities are emphasized. The obtained results have practical significance for the development of more stable and safe combination dosage forms, which contributes to increasing the effectiveness and safety of cardiac therapy.

Keywords: combination drugs, cardiovascular diseases, product range analysis, stability, degradation, hydrochlorothiazide.

Введение

В последнее время наблюдается устойчивый рост интереса к комбинированным лекарственным препаратам, представляющим собой комбинации двух и более активных фармацевтических субстанций (АФС) в одной лекарственной форме. Появление таких препаратов стало ответом на целый ряд клинических и социально-экономических вызовов современной медицины.

С клинической точки зрения такой подход позволяет одновременно воздействовать на несколько патогенетических звеньев заболевания, повышая терапевтическую эффективность и сокращая риск осложнений. Для пациента уменьшается количество принимаемых таблеток, что способствует росту приверженности терапии. Особенно важно это при лечении хронических сердечно-сосудистых заболеваний, которые требуют пожизненного приёма препаратов, а также при коморбидных состояниях, когда пациенты одновременно нуждаются в приёме антигипертензивных, гиполипидемических и анти-тромботических средств.

Цель работы – проанализировать ассортимент комбинированных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь и применяемых в кардиологии, а также обобщить литературные данные о возможных органических примесях комбинированных препаратов в условиях стрессовых испытаний их стабиль-

ности с целью обоснования подходов к обеспечению качества, безопасности и эффективности многокомпонентных лекарственных форм.

С фармакоэкономической и маркетинговой точек зрения многокомпонентные препараты также обладают рядом преимуществ. Для фармацевтических компаний создание комбинаций является стратегией продления жизненного цикла действующих молекул, особенно в условиях активного распространения генериков. Кроме того, такие препараты позволяют расширить ассортиментные линейки, повысить конкурентоспособность и занять новые ниши на рынке. Для системы здравоохранения и пациентов комбинированные препараты обеспечивают более рациональное использование лекарственных ресурсов, сокращение затрат на терапию и уменьшение числа визитов к врачу.

Анализ ассортимента

В условиях стабильного роста фармацевтического рынка Республики Беларусь анализ зарегистрированных в стране комбинированных лекарственных препаратов приобретает особую актуальность. В таблице 1 приведен ассортимент зарегистрированных комбинированных лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. Такая оценка необходима для выявления доступных врачам комбинаций и определения тенденций развития рынка [1].

Таблица 1 – Ассортимент зарегистрированных в Республике Беларусь комбинированных лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии [2]

Торговое наименование	Дозировка
Гидрохлоротиазид+Кандесартан	
Канверс плюс	12,5 мг/8 мг, 12,5 мг/16 мг, 12,5 мг/32 мг
Амлодипин+Кандесартан	
Канверс Дуо	5 мг/8 мг, 5 мг/16 мг, 10 мг/8 мг, 10 мг/16 мг
Гидрохлоротиазид+Телмисартан	
Телсартан Н	12,5 мг/40 мг, 12,5 мг/80 мг
Тирегис-Д, Телмиста Н	12,5 мг/40 мг, 12,5 мг/80 мг, 25 мг/80 мг
Амлодипин+Телмисартан	
Телсартан Дуо	5 мг/80 мг, 10 мг/40 мг, 10 мг/80 мг, 5 мг/40 мг
Гидрохлоротиазид+Валсартан	
Сартвал плюс	12,5 мг/80 мг, 12,5 мг/160 мг, 25 мг/160 мг
Вальсакор Н 80	12,5 мг/80 мг
Вальсакор Н 160, Ко-Валсартан	12,5 мг/160 мг
Вальсакор НД 160	25 мг/160 мг
Амлодипин+Валсартан	
Эксфорж, Валодип, Сартвал Дуо	5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг, 10 мг/160 мг
Валсамлодипин	10 мг/160 мг

Продолжение табл. 1

Торговое наименование	Дозировка
Валсартан+Сакубитрил	
Юперิโอ	26 мг/24 мг, 51 мг/49 мг, 103 мг/97 мг
Валсартан+Розувастатин	
Валарокс	80 мг/10 мг, 160 мг/20 мг, 80 мг/20 мг, 160 мг/10 мг
Гидрохлоротиазид+Лозартан	
Лориста НД	25 мг/100 мг
Ко-Сентор, Лозартан плюс, Лозартан/ Гидрохлоротиазид-АМ,	12,5 мг/50 мг, 12,5 мг/100 мг, 25 мг/100 мг
Лориста Н 100	12,5 мг/100 мг
Презартан Н, Лориста Н	12,5 мг/50 мг
Амлодипин+Лозартан	
Лортенза	5 мг/50 мг, 5 мг/100 мг, 10 мг/50 мг, 10 мг/100 мг
Гидрохлоротиазид+Ирбесартан	
Ирбесартан+Гидрохлоротиазид	12,5 мг/150 мг, 12,5 мг/300 мг, 25 мг/300 мг
Гидрохлоротиазид+Олмесартана медоксомил	
Олмекор Н	12,5 мг/20 мг, 12,5 мг/40 мг, 25 мг/40 мг
Гидрохлоротиазид+Лизиноприл	
Лизиноприл+Гидрохлоротиазид, Ко-Диротон, Лизиразид, Лизоретик, Лизирет	12,5 мг/10 мг, 12,5 мг/20 мг
Амлодипин+Лизиноприл	
Экватор	5 мг/10 мг, 10 мг/20 мг
Экваприл, Амлоприл, Паралель	5 мг/10 мг
Гидрохлоротиазид+Рамиприл	
Тритаце плюс	25 мг/10 мг, 12,5 мг/10 мг
Рамилонг плюс	12,5 мг/2,5 мг, 25 мг/5 мг, 12,5 мг/10 мг, 25 мг/10 мг
Амприлан НЛ	12,5 мг/2,5 мг
Амприлан НД, Хартил-Д	25 мг/5 мг
Амлодипин+Рамиприл	
Хартил амло, Пирамил экстра	5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/10 мг, 10 мг/5 мг
Гидрохлоротиазид+Эналаприл	
Энап-Н	25 мг/10 мг
Энап-НЛ	12,5 мг/10 мг
Энап-НЛ 20	12,5 мг/20 мг
Лерканидипин+Эналаприл	
Корипрен	10мг/10мг
Индапамид+Периндоприл	
Нолипрел А	0,625 мг/2,5 мг
Нолипрел А Форте	1,25 мг/5 мг
Нолипрел А Би-форте	2,5 мг/10 мг
Ко-Пренесса, Индатензин	0,625 мг/2 мг, 1,25 мг/4 мг, 2,5 мг/8 мг
Индаприл	0,625 мг/2 мг
Индаприл форте	1,25 мг/4 мг
Индаприл бифорте	2,5 мг/8 мг
Амлодипин+Периндоприл	
Престанс	5 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 5 мг/10 мг
Амлотензин, Амлесса	5 мг/4 мг, 10 мг/8 мг, 10 мг/4 мг, 5 мг/8 мг
Бисопролол+Гидрохлоротиазид	
Бисопролол плюс	2,5 мг/6,25 мг, 5 мг/6,25 мг

Продолжение табл. 1

Торговое наименование	Дозировка
Бисопролол+Периндоприл	
Престилол	5 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 5 мг/10 мг
Бисопролол+Ацетилсалициловая кислота	
Диавенон	5 мг/75 мг
Амлодипин+Бисопролол	
Алотендин, Бикард АМ	5 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 5 мг/10 мг
Атенолол+Хлорталидон	
Тенорик	50 мг/12.5 мг, 100 мг/25 мг
Атенолол+Амлодипин	
Теночек	50 мг/5 мг
Гидрохлоротиазид+Небиволол	
Небилет плюс	12,5 мг/5 мг, 25 мг/5 мг
Амлодипин+Аторвастатин	
Стагинам	10 мг/10 мг, 5 мг/10 мг
Аторвастатин+Эзетимиб	
Салонет А	10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг, 40 мг/10 мг, 80 мг/10 мг
Розувастатин+Эзетимиб	
Розулип Плюс	5 мг/10 мг, 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг, 40 мг/10 мг
Роксера Плюс	10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг, 40 мг/10 мг
Салонет Р	5 мг/10 мг, 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг
Амлодипин+Валсартан+Гидрохлоротиазид	
Ко-валодип	5 мг/160 мг/12,5 мг, 10 мг/160 мг/12,5 мг, 10 мг/160 мг/25 мг
Рамиприл+Амлодипин+Гидрохлоротиазид	
Пирамил экстра плюс	5 мг/5 мг/12,5 мг, 5 мг/5 мг/25 мг, 10 мг/5 мг/25 мг, 10 мг/10 мг/25 мг
Амлодипин+Индапамид+Периндоприл	
Трипликсам	5 мг/1,25 мг/5 мг, 5 мг/2,5 мг/10 мг, 10 мг/1,25 мг/5 мг, 10 мг/2,5 мг/10 мг
Ко-амлесса	5 мг/0,625 мг/2 мг, 5 мг/1,25 мг/4 мг, 5 мг/2,5 мг/8 мг, 10 мг/1,25 мг/4 мг, 10 мг/2,5 мг/8 мг
Амлодипин+Аторвастатин+Периндоприл	
Липерганс	5 мг/10 мг/5 мг, 5 мг/20 мг/5 мг, 5 мг/20 мг/10 мг, 10 мг/20 мг/10 мг, 10 мг/40 мг/10 мг
Амлодипин+Периндоприл+Розувастатин	
Роксатенз-амло	5 мг/4 мг/10 мг, 5 мг/8 мг/10 мг, 5 мг/8 мг/20 мг, 10 мг/8 мг/20 мг
Индапамид+Периндоприл+Розувастатин	
Роксатенз-инда	1,25 мг/4 мг/10 мг, 1,25 мг/4 мг/20 мг, 2,5 мг/8 мг/10 мг, 2,5 мг/8 мг/20 мг
Ацетилсалициловая кислота+Аторвастатин+Рамиприл	
Триномия	100 мг/20 мг/2,5 мг, 100 мг/20 мг/5 мг, 100 мг/20 мг/10 мг
Дигидроэргокристин+ Клопамид+ Резерпин	
Норматенс	0,5 мг/5 мг/0,1 мг

Как видно из таблицы 1, на фармацевтическом рынке Республики Беларусь преобладают двухкомпонентные комбинированные препараты

(30 комбинаций), что соответствует общемировым тенденциям рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее ча-

сто встречающимися активными веществами являются гидрохлоротиазид, амлодипин, валсартан и периндоприл, что указывает на широкое применение комбинаций диуретиков, антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Трёхкомпонентные препараты (8 комбинаций) занимают меньшую долю, однако отражают стремление к оптимизации терапии у пациентов с полиморбидностью и низкой приверженностью лечению. Среди них преобладают комбинации, включающие амлодипин и периндоприл, часто с добавлением индапамида, розувастатина или гидрохлоротиазида, что позволяет одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза артериальной гипертензии и дислипидемии.

Стабильность и деградация в стрессовых условиях

Безопасность лекарственных препаратов напрямую зависит от наличия родственных примесей, поэтому профиль примесей обязательно контролируется количественно. Разработка многокомпонентных препаратов сопряжена с рядом технологических сложностей. Образование примесей в комбинированных лекарственных препаратах может происходить вследствие взаимодействия действующих веществ между собой, действующих веществ со вспомогательными компонентами, а также вспомогательных компонентов друг с другом. Взаимодействие действующих веществ со вспомогательными компонентами способно инициировать химические преобразования, особенно при повышенной влажности и температуре. Включение нескольких АФС в одну лекарственную форму требует тщательной оценки их стабильности. Несовместимость действующих веществ может приводить к ускоренной деградации компонентов, образованию токсичных примесей, снижению терапевтической эффективности и, как следствие, уменьшению срока годности препаратов. Это подчёркивает важность комплексной оценки совместимости активных веществ и эксципиентов при разработке комбинированных лекарственных форм, а также необходимость мониторинга возникающих примесей на всех этапах жизненного цикла препарата.

Важнейшим инструментом на этапе фармацевтической разработки являются стрессовые исследования стабильности. Эти испытания на-

правлены на изучение устойчивости АФС и лекарственных препаратов при воздействии экстремальных факторов – температуры, влажности, света, окислителей и изменения pH. Стрессовые исследования позволяют определить механизмы деградации, выявить опасные продукты разложения, оценить совместимость компонентов и обосновать выбор технологии, оптимальных условий хранения и типа упаковки, что может повлиять на терапевтическую эффективность и срок годности готового продукта. В таблице 2 приводится обзор литературных данных, посвящённых изучению стабильности двухкомпонентных комбинаций в стрессовых условиях.

Разделение на условия, к которым АФС чувствительна и стабильна, условно и отражает конкретный эксперимент. Сравнительный анализ результатов стрессовых испытаний показывает, что щелочной и кислотный гидролиз являются наиболее критичными факторами деградации для большинства препаратов. При этом щелочной гидролиз чаще всего приводит к более выраженной деградации по сравнению с кислотным.

Окислительная деградация также играет значимую роль, особенно для соединений, содержащих функциональные группы, склонные к окислению (тиазидное кольцо, дигидропиридиновое ядро, эфирные и амидные связи). В ряде случаев именно окислительный стресс приводит к формированию наибольшего количества продуктов разложения.

Воздействие света и температуры оказывает менее выраженное влияние на стабильность по сравнению с гидролизом и окислением, однако для светочувствительных соединений (например, амлодипин) фотодеградация становится доминирующим фактором.

Гидрохлоротиазид является одним из наиболее часто встречающихся компонентов антигипертензивных препаратов, что позволяет рассматривать его поведение в различных комбинациях как индикатор стабильности системы в целом. В большинстве комбинаций гидрохлоротиазид характеризуется повышенной чувствительностью к щелочному и окислительному гидролизу, независимо от второго компонента. Продуктами его деградации чаще всего являются примеси А, В (Eur. Ph.) [36] и родственное бензотиадиазинное соединение.

Что касается трёх- и четырёхкомпонентных фиксированных комбинаций, для них особое значение приобретает различная устойчивость вхо-

Таблица 2 – Литературные данные о стрессовых испытаниях стабильности двухкомпонентных лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии

Комбинация [ссылка на источник]	АФС	Условия, к которым чувствительна (с указанием степени деградации, %)	Условия, к которым устойчива (стабильна)	Примеси (если указаны)
Гидрохлоротиазид + Кандесартан [3,4]	Кандесартан	Щелочной, окислительный и кислотный гидролиз, деградация влажным теплом	Нейтральный гидролиз, термическая деградация, фотолиз	Дезэтил-кандесартан циклексетил
	Гидрохлоротиазид	Щелочной и нейтральный гидролиз	Кислотный и окислительный гидролиз, ТД, фотолиз	Примесь В
Гидрохлоротиазид + Телмисартан [5]	Телмисартан	Фотолиз (27,6%), кислотный гидролиз (18,0%)	Щелочной (8,4%), окислительный (8,0%), нейтральный гидролиз (0,1%), ТД (7,9%)	-
	Гидрохлоротиазид	Нейтральный (более 50%) и окислительный гидролиз (23,7%)	Кислотный и щелочной гидролиз, ТД, УФ-излучение (12,3%–18%)	-
Гидрохлоротиазид + Валсартан [6, 7]	Валсартан	ТД (22,6%), окислительный (22,5%) и щелочной гидролиз (6,64%)	Фотолиз, кислотный гидролиз	Валсартановое родственное соединение В
	Гидрохлоротиазид	ТД (27,0%), окислительный гидролиз (7,36%)		Бензотиадиазинное родственное соединение
Валсартан + Сакубитрил [8]	Сакубитрил	Щелочной (27%), окислительный (8,93%) и кислотный гидролиз (8%)	Нейтральный гидролиз, твердотельная ТД, УФ-излучение	-
	Валсартан	Дневной свет и окислительный гидролиз (незначительная деградация)	Кислотный, щелочной и нейтральный гидролиз, твердотельная ТД, УФ-излучение	-
Гидрохлоротиазид + Лозартан [9]	Лозартан	-	Хранение при 50 °С (4 недели)	Примесь С, Е
	Гидрохлоротиазид	Высокая влажность (значительное увеличение примеси D)	Хранение при 50 °С (4 недели)	Примесь А, В
Гидрохлоротиазид + Ирбесартан [10, 11]	Ирбесартан	Щелочной (92,0%) и окислительный гидролиз (9%)	Кислотный (0,99%) и нейтральный гидролиз, ТД, УФ-излучение	-
	Гидрохлоротиазид	Окислительный (65,17%-66,17%) и щелочной гидролиз (37,59%)	Кислотный и нейтральный гидролиз, ТД (0,98%), УФ-излучение	Примесь В
Гидрохлоротиазид+ Олмесартана медоксомил [12, 13]	Олмесартана медоксомил	Кислотный гидролиз (12,7%)	Щелочной гидролиз (4,8%), ТД, влага, УФ-излучение	-
	Гидрохлоротиазид	Кислотный (5,79%), перекисный (4,94%) и щелочной (4,10%) гидролиз	-	-

Продолжение табл. 2

Комбинация [ссылка на источник]	АФС	Условия, к которым чувствительна (с указанием степени деградации, %)	Условия, к которым устойчива (стабильна)	Примеси (если указаны)
Гидрохлоротиазид + Лизиноприл [14]	Лизиноприл	Кислотный (11,1%), щелочной (9,2%) и нейтральный гидролиз (6,1%)	Фотолиз, ТД, окислительный гидролиз	Примесь С, D
	Гидрохлоротиазид	-	-	Примесь А, В, формальдегид, дисульфонамид
Амлодипин + Лизиноприл [15, 16]	Амлодипин	Кислотный (17,0%), окислительный и щелочной гидролиз	ТД (6,7%)	-
	Лизиноприл	Нейтральный (18,0%), окислительный и щелочной гидролиз	ТД (0,3%)	Примесь С, D
Гидрохлоротиазид + Эналаприл [17]	Эналаприл	УФ-излучение (67,75%), ТД (17,77%)	Щелочной (6,74%) и кислотный (4,42%) гидролиз	-
	Гидрохлоротиазид	Кислотный (25,03%), окислительный (17,43%) и щелочной гидролиз (11,13%)	УФ-излучение (0,90%), термическая деградация (0,52%)	Примесь В
Индапамид + Периндоприл [18, 19]	Периндоприл	ТД (78,86%), щелочной (41,92%), перекисный (39,77%), нейтральный (34,34%) кислотный гидролиз (22,64%)	Фотолитическая деградация (6,99%)	Примеси В, F, H, K
	Индапамид	Кислотный (29,29%), щелочной (28,79%), нейтральный (28,06%) и окислительный гидролиз (25,66%)	ТД (8,01%) и фотолитическая деградация (0,74%)	Примесь В, 4-хлор-3-сульфамойл-бензойная кислота
Амлодипин + Периндоприл [20, 21]	Амлодипин	Окислительный (76,13%) и кислотный гидролиз (55,68%)	ТД (11,84%), щелочной гидролиз (11,30%)	Примеси А, D, E, F
	Периндоприл	Щелочной гидролиз (79,28%), ТД (56,83% при 75°C)	Кислотный гидролиз (5,35%)	Примеси В, E, F, H, K
Бисопролол + Гидрохлоротиазид [22, 23]	Бисопролол	Щелочной (19%), окислительный гидролиз (14,4%), ТД (11%)	Кислотный гидролиз (6,3%), влажность (5,6%), УФ-излучение (0%)	Примесь А
	Гидрохлоротиазид	Кислотный (42%), окислительный (33%) и щелочной гидролиз (18,3%), ТД и влажность (17,9%)	Нагревание до 75 °С (5%), УФ-излучение (1,5%)	-
Бисопролол + Периндоприл [24, 25]	Бисопролол	Щелочной (25,1%) и кислотный гидролиз (11,2%)	Окислительный гидролиз (4,5%), ТД (3,3%), фотолиз (2,1%)	Предшественник примеси А, примесь А
	Периндоприл	Щелочной гидролиз (52,4%)	ТД (4,2%), окислительный (4,1%) и кислотный гидролиз (2,7%), фотолиз (1,6%)	Примесь В

Продолжение табл. 2

Комбинация [ссылка на источник]	АФС	Условия, к которым чувствительна (с указанием степени деградации, %)	Условия, к которым устойчива (стабильна)	Примеси (если указаны)
Амлодипин + Бисопролол [26, 27]	Амлодипин	ТД (15,4%)	Окислительный (8,4%), щелочной (6,1%) и кислотный гидролиз (5,9%), УФ-излучение (1,5%)	-
	Бисопролол	ТД (20,3%)	Окислительный гидролиз (8,5%), УФ-излучение (6,1%) кислотный (4,7%) и щелочной гидролиз (4,6%)	-
Гидрохлоротиазид + Небиволол [28]	Гидрохлоротиазид	Окислительный (58,49%) и кислотный гидролиз (23,51%)	ТД (3,29%), нейтральный гидролиз (0,62%) УФ-излучение (1,5%),	-
	Небиволол	Щелочной (43,27%) и кислотный гидролиз (37,95%)	ТД (2,67%), УФ-излучение (0,50%), окислительный гидролиз (0,87%)	-
Амлодипин + Аторвастатин [29, 30]	Амлодипин	Окислительный гидролиз (73,7%), фотолиз (70%), щелочной (55,99%) и кислотный гидролиз (25,83%)	Нейтральный гидролиз (10%), ТД (5%)	Аналог пиридина
	Аторва-статин	Кислотный гидролиз (89,3%)	ТД (10%), окислительный (9,96%) и щелочной (8,9%) гидролиз	Лактон аторвастатина
Аторвастатин + Эзетимиб [31, 32]	Аторва-статин	Кислотный (19,1%) и щелочной гидролиз (11,64%)	Окислительный гидролиз (3,72%)	Лактат
	Эзетимиб	ТД (17,48%), УФ-излучение (13,34%), окислительный гидролиз (12,48%)	Щелочной гидролиз (5%)	-
Розувастатин + Эзетимиб [33, 34]	Розува-статин	Кислотный (12,5%) и окислительный гидролиз (9,9%)	ТД (2,5%), щелочной гидролиз (1,1%), фотолиз	Лактонизация β-гидроксикислоты с образованием лактонного кольца
	Эзетимиб	Щелочной гидролиз (43,94%)	Окислительный (4,0%) и кислотный гидролиз (2,8%), ТД (0,1%), фотолиз	-
Гесперидин + Диосмин [35]	Диосмин	Окислительный (14,7%), щелочной (12,9%) и кислотный гидролиз (12,1%), ТД (11,7%)	УФ-излучение, нейтральный гидролиз	-
	Гесперидин	Окислительный (13,6%), щелочной (11,8%) и кислотный гидролиз (11,2%)	ТД (2,1%), УФ-излучение, нейтральный гидролиз	-

Примечание: ТД – термическая деградация; - – отсутствуют данные о примесях. Наименования и буквенные обозначения примесей деградации приведены в соответствии с монографиями Европейской фармакопеи (Eur. Ph.) на конкретную активную фармацевтическую субстанцию [36].

дящих в состав действующих веществ, что подтверждается результатами стресс-исследований. Согласно исследованию стабильности периндоприла, амлодипина и индапамида, проведенному Mandić-Kovacević N. с соавторами [37], действующие вещества проявляют избирательную чувствительность к стрессовым воздействиям в зависимости от их химической структуры. Наиболее критическим фактором для амлодипина и периндоприла является щелочной гидролиз, при этом амлодипин также демонстрирует высокую нестабильность при окислении и в кислых средах, в то время как для индапамида самым разрушительным фактором выступает свет. В качестве специфического продукта деградации авторы выделяют трансформацию дигидропиридинового кольца амлодипина, которое в процессе окисления превращается в пиридин. Наименее критическим фактором для всех компонентов признан нейтральный гидролиз, при этом индапамид, благодаря своей высокой липофильности, оказался наиболее устойчивым к гидролитическому расщеплению среди всей группы [37].

Vojta J. и др. [38] изучили стабильность фиксированной комбинации амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида в условиях форсированной деградации. Авторы установили, что наиболее критическим фактором деградации для всех трех действующих веществ является гидролиз. Самым нестабильным компонентом является гидрохлоротиазид, который деградировал до примеси В (саламид), а также примесей А и С (Eur. Ph). Амлодипин проявил высокую чувствительность не только к гидролизу, но и к фотолизу, разлагаясь до примеси D (Eur. Ph). Наименее критическими факторами для данной комбинации оказались щелочное воздействие и фотолиз для валсартана, который не подвергался деградации в указанных условиях [38].

В исследовании, проведенном Mostafa N. и др. [39], было установлено, что наиболее критическим фактором для стабильности рамиприла, аторвастатина, амлодипина и ацетилсалициловой кислоты является гидролиз, в то время как к окислению они проявляют большую устойчивость. Основными продуктами деградации рамиприла являются рамиприлат и рамиприла дикетопиперазин, аторвастатина – анилин, амлодипина – свободные спирты, а ацетилсалициловой кислоты – салициловая кислота [39].

Заключение

Комбинированные лекарственные препараты играют значимую роль для современной кардиологической практики. Их широкое внедрение связано с необходимостью повышения эффективности фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний и оптимизации лекарственной нагрузки на пациентов. Результаты анализа ассортимента подтверждают наличие разнообразных фиксированных комбинаций на фармацевтическом рынке Республики Беларусь чаще двухкомпонентных, реже трехкомпонентных, что отражает стремление производителей адаптироваться к международным клиническим стандартам и потребностям практического здравоохранения.

В то же время проведенный обзор литературы, посвященной стрессовой деградации продемонстрировал, что включение нескольких АФС в одну лекарственную форму сопряжено с целым рядом проблем. В условиях стрессовых факторов различные действующие вещества проявляют неодинаковую устойчивость.

Щелочной и кислотный гидролиз являются наиболее критическими факторами деградации для большинства препаратов. При этом щелочной гидролиз чаще всего приводит к более выраженной деградации по сравнению с кислотным. Окислительная деградация также играет значимую роль, особенно для соединений, содержащих функциональные группы, склонные к окислению (тиазидное кольцо, дигидропиридиновое ядро, эфирные и амидные связи). Воздействие света и температуры оказывает менее выраженное влияние на стабильность по сравнению с гидролизом и окислением, однако для светочувствительных соединений (например, амлодипин) фотодеградация становится доминирующим фактором.

Гидрохлоротиазид является одним из наиболее часто встречающихся компонентов антигипертензивных препаратов, что позволяет рассматривать его поведение в различных комбинациях как индикатор стабильности системы в целом. В большинстве комбинаций гидрохлоротиазид характеризуется повышенной чувствительностью к щелочному и окислительному гидролизу, независимо от второго компонента.

Обзор стабильности комбинированных препаратов в стрессовых условиях демонстрирует важность контроля профиля примесей на всех

этапах фармацевтической разработки, применение современных аналитических методов контроля качества и учет совместимости компонентов.

Литература

- Frantz, S. The trouble with making combination drugs / S. Frantz // *Nature reviews drug discovery*. 2006 Nov. Vol. 5, № 11. P. 881–882. DOI: 10.1038/nrd2188
- Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь / УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. URL: <https://www.rceth.by/Refbank> (дата обращения: 17.03.2026).
- Phechkrajang, C. Forced Degradation Studies of Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide Using a Validated Stability-Indicating HPLC-UV Method / C. Phechkrajang, T. N. Q. Phan, L. Suntornsuk // *Pharmaceutical chemistry journal*. 2017 Sep. Vol. 51, № 5. P. 416–424.
- Stability-Indicating Liquid Chromatographic Methods with Photodiode Array Detection and Light Scattering Detection for Simultaneous Determination of Candesartan and Hydrochlorothiazide / M. de Diego, R. Godoy, S. Mennickent [et al.] // *Journal of chromatographic science*. 2018 Feb. Vol. 56, № 2. P. 99–107. DOI: 10.1093/chromsci/bmx068
- Palakurthi, A. K. QbD based development of HPLC method for simultaneous quantification of Telmisartan and Hydrochlorothiazide impurities in tablets dosage form / A. K. Palakurthi, T. Dongala, L. N. R. Katakam // *Practical laboratory medicine*. 2020 Jun. Vol. 21. Art. e00169. DOI: 10.1016/j.plabm.2020.e00169
- Shakya, A. K. Development and Validation of a Stability-Indicating Liquid Chromatographic Method for Determination of Valsartan and Hydrochlorothiazide Using Quality by Design / A. K. Shakya // *Oriental journal of chemistry*. 2016. Vol. 32, № 2. P. 777–788. DOI: 10.13005/ojc/320203
- Stability Indicating RP-HPLC Method for Quantification of Impurities in Valsartan and Hydrochlorothiazide FDC Tablet Dosage Form / H. K. R. Ganthi, R. Reddy, Y. J. Park [et al.] // *American journal of analytical chemistry*. 2016 Nov. Vol. 7, № 11. P. 816–839. DOI: 10.4236/ajac.2016.711072
- Diode array detection for stability assessment and evaluation of degradation kinetics of newly introduced sacubitril in its supramolecular complex (LCZ696) with valsartan / M. A. A. Ragab, M. A. Korany, S. M. Galal, A. R. Ahmed // *Journal of liquid chromatography & related technologies*. 2018. Vol. 41, № 1. P. 33–42. DOI: 10.1080/10826076.2017.1415213
- Stability study of losartan/hydrochlorothiazide tablets / M. Lusinaa, T. Cindrić, J. Tomaić [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. 2005 Mar. Vol. 291, № 1/2. P. 127–137. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.07.050
- RP-HPLC Stability-indicating Method for Estimation of Irbesartan and Hydrochlorothiazide in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form / A. A. Tamer, G. M. Gehad, A. A. Ali, E. T. H. Fakiha // *Chinese journal of analytical chemistry*. 2016 Jan. Vol. 44, № 1. P. e1601–e1608. DOI: 10.1016/S1872-2040(16)60899-X
- Srinivasu, T. Development of a New Validated Stability Indicating RP-HPLC Method for the Determination of Irbesartan and Hydrochlorothiazide / T. Srinivasu // *Asian journal of pharmaceutics*. 2018. Vol. 12, № 1. P. 333–339. DOI: 10.22377/ajp.v12i01.2081
- Patel, U. M. Development and validation of RP-HPLC method for determination of hydrochlorothiazide, Olmesartan medoxomil and their related substances in combined tablet dosage form / U. M. Patel, A. B. Chokshi, P. R. Desai // *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2014. Vol. 6, № 9. P. 318–323.
- Method Development and Validation for the Determination of Potential Impurities Present in Fixed Dose Combination Drug Product by Using Reverse Phase – Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled with Diode-Array Detector / R. Srikanth Reddy, R. M. Krishna, N. A. Vekaria [et al.] // *Journal of liquid chromatography & related technologies*. 2015 May. Vol. 38, № 13. P. 1343–1354. DOI: 10.1080/10826076.2015.1048877
- De Diego, M. Stability-Indicating LC Method for the Simultaneous Determination of Lisinopril and Hydrochlorothiazide / M. de Diego, J. Soto, S. Mennickent // *Journal of chromatographic science*. 2013 Nov-Dec. Vol. 52, № 10. P. 1193–1197. DOI: 10.1093/chromsci/bmt176
- Bankar, R. R. A Validated Stability Indicating RP-HPLC Method for Estimation of Amlodipine Besylate and Lisinopril in Pharmaceutical dosage Forms / R. R. Bankar, N. Modha // *Research journal of pharmacy and technology*. 2013 Jul. Vol. 6, № 7. P. 784–789.
- Development and Validation of Fast, Simple, Cost-effective and Robust RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Lisinopril and Amlodipine in Tablets / M. Piponski, T. B. Stoimenova, G. T. Serafimovska, M. Stefova // *Analytical chemistry letters*. 2019 May. Vol. 9, № 3. P. 385–402.
- Uslu, B. HPLC and UPLC Methods for the Simultaneous Determination of Enalapril and Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical Dosage Forms / B. Uslu, T. Ozden // *Chromatographia*. 2013 Mar. Vol. 76. P. 1487–1494. DOI: 10.1007/s10337-013-2442-6
- Jagan Mohan, T. S. S. A Stability Indicating UHPLC Method for the Simultaneous Estimation of Perindopril, Indapamide in Presence of Potential Impurities: An Application of QbD for Robustness Study / T. S. S. Jagan Mohan, H. A. Jogia, K. Mukkanti // *Analytical chemistry letters*. 2020 Jul. Vol. 10, № 4. P. 477–497. DOI: 10.1080/22297928.2020.1817776
- Development and Validation of a Stability-Indicating Assay Method for Simultaneous Determination of Perindopril and Indapamide in Combined Dosage Form by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography / H. Jogia, U. Khandelwal, T. Gandhi [et al.] // *Journal of AOAC international*. 2010 Jan-Feb. Vol. 93, № 1. P. 108–115.
- Jagan Mohan, T. S. S. Novel Stability-Indicating UHPLC Method Development and Validation for the Quantification of Perindopril, Amlodipine and Their Impurities in Pharmaceutical Formulations: Application of QbD Approach / T. S. S. Jagan Mohan, H. A. Jogia, K. Mukkanti // *Chromatographia*. 2020 Jul. Vol. 83, № 6. P. 1197–1220. DOI: 10.1007/s10337-020-03936-6
- Gumustas, M. A Validated Stability-Indicating RP-LC Method for the Simultaneous Determination of Amlodipine and Perindopril in Tablet Dosage Form and Their Stress Degradation Behavior Under ICH-Recommended Stress Conditions / M. Gumustas, S. A. Ozkan // *Journal of AOAC international*. 2013 Jul-Aug. Vol. 96, № 4. P. 751–757. DOI: 10.5740/jaoacint.11-010
- Stability-Indicating UPLC Method for the Determination of Bisoprolol Fumarate and Hydrochlorothiazide: Application to Dosage Forms and Biological Sample / S. Kurbanoglu, P. R. San Miguel, B. Uslu, S. A. Ozkan // *Chromatographia*. 2014. Vol. 77. P. 365–371. DOI: 10.1007/s10337-013-2606-4
- RP-HPLC method for simultaneous estimation of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in tablet formulation / S. J. Joshi, P. A. Karbhari, S. I. Bhoir [et al.] // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010 Jul. Vol. 52, № 3. P. 362–371. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.10.021
- Chromatographic Techniques for Assessment of Bisoprolol

- Fumarate and Perindopril Arginine in Solid Formulations under Various Stress Conditions and Application to Six Sigma, Content Uniformity, and Comparative Dissolution Approaches / O. A. Mahmoud, A. A. Omran, A. Y. Binsaleh [et al.] // Journal of AOAC international. 2023 Sep. Vol. 106, № 5. P. 1165–1179. DOI: 10.1093/jaoacint/qsad077
25. Stability-Indicating RP-HPLC and CE Methods for Simultaneous Determination of Bisoprolol and Perindopril in Pharmaceutical Formulation: A Comparative Study / S. A. Hassan, N. W. Nashat, M. R. Elghobashy [et al.] // Journal of chromatographic science. 2020 Aug. Vol. 58, № 8. P. 747–758. DOI: 10.1093/chromsci/bmaa031
 26. Stability study of amlodipine besylate and bisoprolol fumarate in aqueous solutions / D. J. Vujanović, V. Antunović, B. J. Stojanović, D. Ivanović // Contemporary materials. 2014. Vol. 2. P. 212–221. DOI: 10.7251/COMEN1402212V
 27. Gholve, R. B. Stability-indicating RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of bisoprolol fumarate and amlodipine besylate in bulk and in tablet dosage form / R. B. Gholve, S. S. Pekamwar, T. M. Kalyankar // Journal of applied pharmaceutical science. 2021. Vol. 11, № 12. P. 121–134. DOI: 10.7324/JAPS.2021.1101211
 28. Damle, M. C. Development and Validation of a Stability-Indicating HPTLC Method for Analysis of Nebivolol Hydrochloride and Hydrochlorothiazide in the Bulk Material and in Pharmaceutical Dosage Forms / M. C. Damle, K. S. Topagi, K. G. Bothara // Acta chromatographica. 2010. Vol. 22. P. 433–443. DOI: 10.1556/achrom.22.2010.3.7
 29. Sangeetha, D. Stability Indicating Method for the Determination of Assay and Quantification of Impurities in Amlodipine-Atorvastatin Combination Dosage Form by RP-HPLC / D. Sangeetha, M. K. Vadlamudi // Journal of liquid chromatography & related technologies. 2017. Vol. 40, № 11. P. 576–598. DOI: 10.1080/10826076.2017.1334215
 30. Chaudhari, B. G. Stability Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Atorvastatin and Amlodipine from Their Combination Drug Products / B. G. Chaudhari, N. M. Patel, P. B. Shah // Chemical & pharmaceutical bulletin. 2007. Vol. 55, № 2. P. 241–246. DOI: 10.1248/cpb.55.241
 31. Kumar, P. Stability Indicating Method Development for Simultaneous Estimation of Ezetimibe and Atorvastatin in Pharmaceutical Formulations by RP-HPLC / P. Kumar, A. Ghosh, M. Chaudhary // Pharmaceutica analytica acta. 2012. Vol. 3, № 6. P. 1–6. DOI: 10.4172/2153-2435.1000164
 32. Development and Validation of Stability-Indicating Assay Method by UPLC for a Fixed Dose Combination of Atorvastatin and Ezetimibe / A. Goel, S. Baboota, J. K. Sahni [et al.] // Journal of chromatographic science. 2013 Mar. Vol. 51, № 3. P. 222–228. DOI: 10.1093/chromsci/bms131
 33. Gajjar, A. K. Development and Validation of a Stability-Indicating Reversed-Phase HPLC Method for Simultaneous Estimation of Rosuvastatin and Ezetimibe from Their Combination Dosage Forms / A. K. Gajjar, V. D. Shah // Eurasian journal of analytical chemistry. 2010 Mar. Vol. 5, № 3. P. 280–298.
 34. Mukthinuthalapati, M. A. Stability Indicating Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Determination of Rosuvastatin and Ezetimibe in Pharmaceutical Formulations / M. A. Mukthinuthalapati, V. Bukkapatnam, S. P. K. Bandaru // Advanced pharmaceutical bulletin. 2014 Dec. Vol. 4, № 4. P. 405–411. DOI: 10.5681/apb.2014.060
 35. Development and optimization of a simple, robust RP-HPLC technique for analysis of diosmin and hesperidin using quality by design / G. Hemalatha, A. Sreedevi, K. S. Sruthi, P. Swetha // Journal of applied pharmaceutical science. 2024 Mar. Vol. 14, № 3. P. 95–101. DOI: 10.7324/JAPS.2024.162037
 36. European Pharmacopoeia. 12th ed. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-new-online-only-12th-edition> (date of access: 18.03.2026).
 37. Study of the Acidic, Basic, and Thermal Degradation Kinetics of Three Antihypertensive Drugs – Individually and in Combination / N. Mandic-Kovacevic, I. Kasagić-Vujanović, B. Gataric [et al.] // Pharmaceutics. 2024 Nov. Vol. 16, № 11. P. 1410. DOI: 10.3390/pharmaceutics16111410
 38. A new, rapid, stability-indicating UPLC method for separation and determination of impurities in amlodipine besylate, valsartan and hydrochlorothiazide in their combined tablet dosage form / J. Vojta, A. Jedlička, P. Coufal, L. Janečková // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2015 May. Vol. 109. P. 36–44. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.01.059
 39. Two validated stability-indicating chromatographic methods for the separation of two anti-hypertensive combinations in the presence of their degradation products or impurities / N. Mostafa, G. AbdElHamid, H. E. Zaazaa, S. M. Amer // Chemical papers. 2019. Vol. 73, № 10. P. 2427–2439.

Поступила 23.01.2026 г.

Принята в печать 14.04.2026 г.

References

1. Frantz S. The trouble with making combination drugs. Nature Reviews Drug Discovery. 2006 Nov;5(11):881-882. doi: 10.1038/nrd2188
2. UP Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State register of medicines of the Republic of Belarus. URL: <https://www.rceth.by/Refbank> [Accessed 17th March 2026]. (In Russ.).
3. Phechkrajang C, Phan TNQ, Suntornsuk L. Forced Degradation Studies of Candesartan Cilexetil and Hydrochlorothiazide Using a Validated Stability-Indicating HPLC-UV Method. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2017 Sep;51(5):416-424.
4. De Diego M, Godoy R, Mennickent S, Vergara C, Miranda D, Navarro P. Stability-Indicating Liquid Chromatographic Methods with Photodiode Array Detection and Light Scattering Detection for Simultaneous Determination of Candesartan and Hydrochlorothiazide. Journal of Chromatographic Science. 2018 Feb;56(2):99-107. doi: 10.1093/chromsci/bmx068
5. Palakurthi AK, Dongala T, Katakam LNR. QbD based development of HPLC method for simultaneous quantification of Telmisartan and Hydrochlorothiazide impurities in tablets dosage form. Practical Laboratory Medicine. 2020 Jun;21:e00169. doi: 10.1016/j.plabm.2020.e00169
6. Shakya AK. Development and Validation of a Stability-Indicating Liquid Chromatographic Method for Determination of Valsartan and Hydrochlorothiazide Using Quality by Design. Oriental Journal of Chemistry. 2016;32(2):777-788. doi: 10.13005/ojc/320203
7. Ganthi HKR., Reddy R, Park YJ, Stability Indicating RP-HPLC Method for Quantification of Impurities in Valsartan and Hydrochlorothiazide FDC Tablet Dosage Form. American Journal of Analytical Chemistry. 2016 Nov;7(11):816-839. doi: 10.4236/ajac.2016.711072
8. Ragab MAA, Korany MA, Galal SM, Ahmed AR. Diode array detection for stability assessment and evaluation of degradation kinetics of newly introduced sacubitril in its supramolecular complex (LCZ696) with valsartan. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. 2018;41(1):33-42. doi: 10.1080/10826076.2017.1415213

9. Lusinaa M, Cindrić T, Tomaić J, Peko M, Pozaić L, Musulin N. Stability study of losartan/hydrochlorothiazide tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005 Mar;291(1-2):127-137. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.07.050
10. Tamer AA, Gehad GM, Ali AA, Fakiha ETH. RP-HPLC Stability-indicating Method for Estimation of Irbesartan and Hydrochlorothiazide in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*. 2016 Jan;44(1):e1601-e1608. doi: 10.1016/S1872-2040(16)60899-X
11. Srinivasu T. Development of a New Validated Stability Indicating RP-HPLC Method for the Determination of Irbesartan and Hydrochlorothiazide. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018;12(1):333-339. doi: 10.22377/ajp.v12i01.2081
12. Patel UM, Chokshi AB, Desai PR. Development and validation of RP-HPLC method for determination of hydrochlorothiazide, Olmesartan medoxomil and their related substances in combined tablet dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;6(9):318-323.
13. Srikanth Reddy R, Krishna RM, Vekaria NA, Rao SV, Mantena BPV. Method Development and Validation for the Determination of Potential Impurities Present in Olmesartan Medoxomil and Hydrochlorothiazide in Fixed Dose Combination Drug Product by Using Reverse Phase – Ultra-Performance Liquid Chromatography Coupled with Diode-Array Detector. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2015 May;38(13):1343-1354. doi: 10.1080/10826076.2015.1048877
14. De Diego M, Soto J, Mennickent S. Stability-Indicating LC Method for the Simultaneous Determination of Lisinopril and Hydrochlorothiazide. *Journal of Chromatographic Science*. 2013 Nov-Dec;52(10):1193-1197. doi: 10.1093/chromsci/bmt176
15. Bankar RR, Modha N. A Validated Stability Indicating RP-HPLC Method for Estimation of Amlodipine Besylate and Lisinopril in Pharmaceutical dosage Forms. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2013 Jul;6(7):784-789.
16. Piponski M, Stoimenova TB, Serafimovska GT, Stefova M. Development and Validation of Fast, Simple, Cost-effective and Robust RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Lisinopril and Amlodipine in Tablets. *Analytical Chemistry Letters*. 2019 May;9(3):385-402.
17. Uslu B, Ozden T. HPLC and UPLC Methods for the Simultaneous Determination of Enalapril and Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical Dosage Forms. *Chromatographia*. 2013 Mar;76:1487-1494. doi: 10.1007/s10337-013-2442-6
18. Jagan Mohan TSS, Jogia HA, Mukkanti K. A Stability Indicating UHPLC Method for the Simultaneous Estimation of Perindopril, Indapamide in Presence of Potential Impurities: An Application of QbD for Robustness Study. *Analytical Chemistry Letters*. 2020 Jul;10(4):477-497. doi: 10.1080/22297928.2020.1817776
19. Jogia H, Khandelwal U, Gandhi T, Singh S, Modi D. Development and Validation of a Stability-Indicating Assay Method for Simultaneous Determination of Perindopril and Indapamide in Combined Dosage Form by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of AOAC International*. 2010 Jan-Feb;93(1):108-115.
20. Jagan Mohan TSS, Jogia HA, Mukkanti K. Novel Stability-Indicating UHPLC Method Development and Validation for the Quantification of Perindopril, Amlodipine and Their Impurities in Pharmaceutical Formulations: Application of QbD Approach. *Chromatographia*. 2020 Jul;83(6):1197-1220. doi: 10.1007/s10337-020-03936-6
21. Gumustas M, Ozkan SA. A Validated Stability-Indicating RP-LC Method for the Simultaneous Determination of Amlodipine and Perindopril in Tablet Dosage Form and Their Stress Degradation Behavior Under ICH-Recommended Stress Conditions. *Journal of AOAC International*. 2013 Jul-Aug;96(4):751-757. doi: 10.5740/jaoacint.11-010
22. Kurbanoglu S, San Miguel PR, Uslu B, Ozkan SA. Stability-Indicating UPLC Method for the Determination of Bisoprolol Fumarate and Hydrochlorothiazide: Application to Dosage Forms and Biological Sample. *Chromatographia*. 2014;77:365-371. doi: 10.1007/s10337-013-2606-4
23. Joshi SJ, Karbhari PA, Bhoir SI, Bindu KS, Das C. RP-HPLC method for simultaneous estimation of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in tablet formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010 Jul;52(3):362-371. doi: 10.1016/j.jpba.2009.10.021
24. Mahmoud OA, Omran AA, Binsaleh AY, Almalki MA, Mohamed MA. Chromatographic Techniques for Assessment of Bisoprolol Fumarate and Perindopril Arginine in Solid Formulations under Various Stress Conditions and Application to Six Sigma, Content Uniformity, and Comparative Dissolution Approaches. *Journal of AOAC International*. 2023 Sep;106(5):1165-1179. doi: 10.1093/jaoacint/qsad077
25. Hassan SA, Nashat NW, Elghobashy MR, Abbas SS, Moustafa AA. Stability-Indicating RP-HPLC and CE Methods for Simultaneous Determination of Bisoprolol and Perindopril in Pharmaceutical Formulation: A Comparative Study. *Journal of Chromatographic Science*. 2020 Aug;58(8):747-758. doi: 10.1093/chromsci/bmaa031
26. Vujanović DJ, Antunović V, Stojanović BJ, Ivanović D. Stability study of amlodipine besylate and bisoprolol fumarate in aqueous solutions. *Contemporary Materials*. 2014;2:212-221. doi: 10.7251/COMEN1402212V
27. Gholve RB, Pekamwar SS, Kalyankar TM. Stability-indicating RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of bisoprolol fumarate and amlodipine besylate in bulk and in tablet dosage form. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2021;11(12):121-134. doi: 10.7324/JAPS.2021.1101211
28. Damle MC, Topagi KS, Bothara KG. Development and Validation of a Stability- Indicating HPTLC Method for Analysis of Nebivolol Hydrochloride and Hydrochlorothiazide in the Bulk Material and in Pharmaceutical Dosage Forms. *Acta Chromatographica*. 2010;22:433-443. doi: 10.1556/achrom.22.2010.3.7
29. Sangeetha D, Vadlamudi MK. Stability Indicating Method for the Determination of Assay and Quantification of Impurities in Amlodipine-Atorvastatin Combination Dosage Form by RP-HPLC. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2017;40(11):576-598. doi: 10.1080/10826076.2017.1334215
30. Chaudhari BG, Patel NM, Shah PB. Stability Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Atorvastatin and Amlodipine from Their Combination Drug Products. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2007 Feb;55(2):241-246. doi: 10.1248/cpb.55.241
31. Kumar P, Ghosh A, Chaudhary M. Stability Indicating Method Development for Simultaneous Estimation of Ezetimibe and Atorvastatin in Pharmaceutical Formulations by RP-HPLC. *Pharmaceutica Analytica Acta*. 2012;3(6):1-6. doi: 10.4172/2153-2435.1000164
32. Goel A, Baboota S, Sahni JK, Srinivas KS, Gupta RS, Gupta A, et al. Development and Validation of Stability-Indicating Assay Method by UPLC for a Fixed Dose Combination of Atorvastatin and Ezetimibe. *Journal of Chromatographic Science*. 2013 Mar;51(3):222-228. doi: 10.1093/chromsci/bms131
33. Gajjar AK, Shah VD. Development and Validation of a

- Stability-Indicating Reversed-Phase HPLC Method for Simultaneous Estimation of Rosuvastatin and Ezetimibe from Their Combination Dosage Forms. Eurasian Journal of Analytical Chemistry. 2010 Mar;5(3):280-298.
34. Mukthinuthalapati MA, Bukkapatnam V, Bandaru SPK. Stability Indicating Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Determination of Rosuvastatin and Ezetimibe in Pharmaceutical Formulations. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2014 Dec;4(4):405-411. doi: 10.5681/apb.2014.060
35. Hemalatha G, Sreedevi A, Sruthi KS, Swetha P. Development and optimization of a simple, robust RP-HPLC technique for analysis of diosmin and hesperidin using quality by design. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2024 Mar;14(3):95-101. doi: 10.7324/JAPS.2024.162037
36. European Pharmacopoeia. 12th ed. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-new-online-only-12th-edition> [Accessed 18th March 2026].
37. Mandic-Kovacevic N, Kasagić-Vujanović I, Gatarić B, Study of the Acidic, Basic, and Thermal Degradation Kinetics of Three Antihypertensive Drugs – Individually and in Combination. Pharmaceutics. 2024 Nov;16(11):1410. doi: 10.3390/pharmaceutics16111410
38. Vojta J, Jedlička A, Coufal P, Janečková L. A new, rapid, stability-indicating UPLC method for separation and determination of impurities in amlodipine besylate, valsartan and hydrochlorothiazide in their combined tablet dosage form. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2015 May;109:36-44. doi: 10.1016/j.jpba.2015.01.059
39. Mostafa N, AbdElHamid G, Zaazaa HE, Amer SM. Two validated stability-indicating chromatographic methods for the separation of two anti-hypertensive combinations in the presence of their degradation products or impurities. Chemical Papers. 2019;73(10):2427-2439.

Submitted 23.01.2026

Accepted 14.04.2026

Сведения об авторах:

Михнюк Артём Олегович – провизор-аналитик Республиканской контрольно-аналитической лаборатории, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», e-mail: artemmihnuik@gmail.com;

Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Information about authors:

Artem O. Mikhniuk – pharmacist-analyst, Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Republic of Belarus;

N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology with the course of the Advanced Training & Retraining, Belarusian State Medical University.